

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1907-1908. — N° 82

ESSAI

DE

CLASSIFICATION PATHOGÉNIQUE

DES

ANÉMIES GRAVES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 10 Janvier 1908

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Aimé-Charles-Émile GILLOUIN

Né le 25 Octobre 1882, à Aouste (Drôme),

Élève à l'École du Service de Santé Militaire



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

Janvier 1908



Digitized by the Internet Archive
in 2026

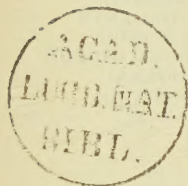
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1907-1908. — N° 82

ESSAI
DE
CLASSIFICATION PATHOGÉNIQUE
DES
ANÉMIES GRAVES

THÈSE
PRÉSENTÉE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Et soutenue publiquement le 10 Janvier 1908
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR
Aimé-Charles-Émile GILLOUIN

Né le 25 Octobre 1882, à Aoste (Drôme),
Élève à l'École du Service de Santé Militaire



LYON
A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ
4, RUE GENTIL, 4
Janvier 1908

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ DOYEN.
J. COURMONT ASSESSEUR.
DOYEN HONORAIRE : M. LORTET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, MONOYER, BONDET, MAYET, SOULIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{	MM. LÉPINE
Cliniques chirurgicales		TEISSIER
Clinique obstétricale et Accouchements	{	BARD
Clinique ophtalmologique		PONCET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		JABOULAY
Clinique des maladies mentales		FABRE
Clinique des maladies des enfants		ROLLET
Clinique des maladies des femmes		NICOLAS
Physique médicale		PIERRET
Chimie médicale et pharmaceutique		WEILL
Chimie organique et Toxicologie		POLLOSSON (A.)
Matière médicale et Botanique		X...
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		HUGOUNENQ
Anatomie		CAZENEUVE
Anatomie générale et Histologie		BEAUVISAGE
Physiologie		GUIART
Pathologie interne		TESTUT
Pathologie et Thérapeutique générales		RENAUT
Anatomie pathologique		MORAT
Médecine opératoire		ROQUE
Médecine expérimentale et comparée		COLLET
Médecine légale		TRIPPIER
Hygiène		POLLOSSON (M.)
Thérapeutique		ARLOING
Pharmacologie		LACASSAGNE
		COURMONT (J.)
		PIC
		FLORENCE

PROFESSEUR ADJOINT

Physiologie, cours complémentaire M. DOYON

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Pathologie externe	MM. VALLAS,	agrégé
Maladies des voies urinaires	ROCHET.	—
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS,	—
Propédeutique chirurgicale	BÉRARD,	—
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN,	—
Hygiène administrative	LESIEUR,	—
Accouchements	COMMANDEUR	—
Matière médicale	MOREAU	—
Embryologie	REGAUD,	—
Anatomie topographique	ANCEL,	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL	TIXIER	NEVEU-LEMAIRE	LAROYENNE
PAVIOT	REGAUD	PATEL	VORON
SAMBUC	ANCEL	J. LÉPINE	NOGIER
COURMONT (P.)	COMMANDEUR	LESIEUR	MOUNEYRAT
CHATIN	GAYET	MARTIN (Etienne)	
VILLARD	MOREL	CAVAILLON	

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. ROQUE, *Président* ; COLLET, *Assesseur* ;

MM. COURMONT (P.) et CHATIN, *Agrégés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON ONCLE ET A MA TANTE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉPINE

Professeur de Clinique médicale,
Officier de la Légion d'honneur,
Membre correspondant de l'Institut.

A mon Président de thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROQUE

Professeur de pathologie interne,
Médecin des Hôpitaux de Lyon.

AVANT-PROPOS

Il y a des remerciements que nous tenons à exprimer au moment de quitter l'Ecole. Nous adressons d'abord l'hommage de notre grande et respectueuse reconnaissance :

A M. le Médecin-Inspecteur Vaillard, Directeur de l'Ecole du Service de Santé militaire, qui usa envers nous d'une bienveillance dont nous sentîmes tout le prix à un moment où notre avenir était en jeu ;

A M. le Médecin Principal de 1^{re} classe Chevassu, qui nous donna ses soins à l'hôpital Desgenettes et qui continua de s'intéresser à nous ;

A M. le Médecin Principal Boisson, pour sa sollicitude à notre égard.

Parmi nos Maîtres de l'Hôpital Desgenettes, M. le Médecin-Major de 1^{re} classe Braun nous témoigna à diverses reprises un intérêt si bienveillant que nous en restons touché. Nous avons d'ailleurs beaucoup appris de lui. A ce double titre, il a droit à notre vive reconnaissance. Nous sommes heureux de la lui témoigner.

Quant à nos Maîtres civils, nous gardons un souvenir particulièrement précis et bon de nos premiers stages, en chirurgie, dans le service de M. le Professeur

Rollet à l'hôpital de la Croix-Rousse, en médecine, dans le service de M. le Dr Chappet à l'Hôtel-Dieu. Nous prions ces deux maîtres bienveillants d'agréer un souvenir de respectueuse gratitude.

Mais c'est surtout à M. le Professeur Lépine que va notre reconnaissance. Nous devons beaucoup à son enseignement. Puis, il a bien voulu nous suggérer le sujet de cette thèse et éclairer pour nous certaines des difficultés qu'il présente. Nous regrettons vivement qu'il n'ait pu nous guider jusqu'au bout.

M. le Professeur Roque a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter de présider la soutenance de notre thèse. Nous l'en remercions profondément.

C'est avec une extrême obligeance que M. le Docteur Froment, Chef de Clinique, nous a donné pour ce travail des indications et des conseils. Nous sommes heureux de lui exprimer notre vive et cordiale reconnaissance pour une collaboration aussi aimable.

Tous nos remerciements enfin à notre ami, Docteur Mouriquand, Chef de Clinique, pour les observations importantes qu'il a eu l'amabilité de nous communiquer, et nos excuses aussi pour le peu de profit que nous en avons tiré.

ESSAI

DE CLASSIFICATION PATHOGÉNIQUE

DES ANÉMIES GRAVES

INTRODUCTION

Depuis la première communication de Biermer, au Congrès des médecins et des naturalistes allemands de Dresde (1868), il a paru un nombre considérable de travaux sur la question de l'« anémie pernicieuse progressive ». Nous n'écrirons pas un historique qui a été tracé déjà maintes fois. Le temps nous aurait manqué d'ailleurs pour dépouiller toutes les publications qui se rapportent à notre sujet. Nous avons recouru de préférence aux travaux récents, dont le nombre reste considérable, si l'on considère surtout que nous avons dû rechercher l'anémie grave dans des domaines divers de la pathologie. Nous ne pouvons en effet la considérer comme une entité morbide, mais comme un syndrome, et c'est une première raison d'abandonner l'appellation d'« anémie pernicieuse progressive ».

D'ailleurs « progressif » ne s'applique pas exactement à des anémies dont l'évolution n'est pas toujours

fatale, ni régulière, même pour les cas particuliers que Biermer avait en vue. C'est de sa description que nous sommes parti pour rechercher les anémies qui rappellent ce tableau.

Plusieurs classifications ont été tentées des anémies. Nous ne rappellerons que celle d'Engel qui distingue des anémies normocytiques et des anémies mégalo-cytiques. Les premières peuvent s'accompagner d'une réaction normoblastique et sont alors légères. Si cette réaction manque, l'anémie peut être grave. Sans entrer dans plus de détails, on voit tout l'intérêt de pareilles recherches. Il est évidemment séduisant de chercher dans les caractères hématologiques d'une anémie la clef du pronostic et du diagnostic. Quant à trouver dans ces caractères les éléments d'une classification causale, il semble qu'on n'y puisse parvenir. C'est ainsi que dans un cas où le diagnostic hésite entre une anémie cryptogénétique et un cancer de l'estomac à forme anémique, la valeur globulaire sera un signe précieux. Mais on ne peut distinguer une classe d'anémies avec diminution de la valeur globulaire où l'on rangerait la chlorose, l'anémie des cancers, l'anémie saturnine, et une classe d'anémies avec augmentation de la valeur globulaire où l'on ferait entrer les anémies cryptogénétiques, l'anémie bothriocéphalique. Cela n'est pas possible, puisque l'anémie cancéreuse peut exceptionnellement présenter une valeur globulaire égale, supérieure même à la normale, et les anémies cryptogénétiques une diminution de cette même valeur. De même, pour en revenir à la classification d'Engel, les hématies nucléées peuvent exister ou man-

quer dans les anémies légères, comme dans les anémies les plus graves.

Une classification anatomique étant en somme défectueuse, une classification pathogénique reste à tenter. De nouveau, les objections sont évidentes. D'abord, une même cause d'anémie peut mettre en jeu divers mécanismes pathogéniques : un cancer du tube digestif par exemple, secrète des toxines hémolytiques, mais il pourra aussi anémier selon les cas par inanition, ou par hémorragie, ou par infection surajoutée. Rangera-t-on l'anémie des cancers du tube digestif parmi celles qui relèvent de l'intoxication ? ou de la dénutrition ? ou de l'infection ? Il ne saurait donc y avoir identité entre une classification pathogénique et une classification étiologique.

Cette première difficulté n'est pas la seule. En effet, pour mener à bien une classification pathogénique, certaines clartés nécessaires font défaut. Plusieurs points de l'histoire normale et pathologique des globules rouges restent mystérieux. Comment comprendre au juste l'hématopoïèse, et quelle part faire aux troubles de la formation des globules rouges dans la genèse des diverses anémies ? Les constatations anatomo-pathologiques sont, dans la majorité des cas, peu favorables à la théorie de l'anhématopoïèse ; d'autre part, les recherches expérimentales qui ont permis de reproduire par divers agents hémolytiques le syndrome de l'anémie grave ont rejeté un instant dans l'ombre le rôle pathogénique des troubles de la production globulaire. Ceux-ci pourtant sont bien en cause à l'origine de quelques cas. On est donc conduit à distinguer

deux espèces d'anémie : celles qui dépendent de processus hémolytiques et celles qui reconnaissent, pour origine, des troubles de l'hématopoïèse.

Mais il apparaît vite que la première catégorie comprend des cas dont la pathogénie est bien différente. Sans doute l'hémolyse est en cause dans l'anémie de misère, aussi bien que dans l'anémie des septicémies streptococciques. Mais, tandis que dans le dernier cas, l'hémolyse infectieuse suffit à expliquer l'anémie, dans le premier cas, il y a plusieurs causes d'anémie, et elles peuvent ne produire l'hémolyse qu'indirectement. Dans la misère, par exemple, le vice de l'alimentation pourra donner lieu à des troubles digestifs d'où résultera un état de dénutrition. Cet état favorisera les processus hémolytiques. Mais, de plus, l'alimentation vicieuse et mal digérée ne fournira pas à l'hématopoïèse des matériaux suffisants.

Nous avons été ainsi amené à distinguer des cas à pathogénie simple se résumant dans un processus hémolytique ou dans un trouble de l'hématopoïèse et des cas à pathogénie complexe. La dénutrition commune à beaucoup de cas de la seconde catégorie nous a permis d'en constituer un groupe pathogénique important. Mais elle peut ne pas intervenir dans certains cas qui d'ailleurs sont caractérisés au point de vue pathogénique par leur origine nerveuse. Ces derniers cas constitueront donc une classe distincte.

Ils sont rares. Nous en parlerons en premier lieu, assez brièvement. Dans un second chapitre, nous étudierons les anémies de dénutrition. Les deux derniers chapitres seront consacrés aux cas dont l'hémolyse ou

l'anhématopoïèse constituent toute la pathogénie connue. C'est aller, en un sens, du complexe au simple. Mais cet ordre nous a permis de n'aborder qu'en terminant les anémies cryptogénétiques.

La classification indiquée dans le tableau suivant donne le plan que nous allons suivre. Autant que possible nous rappellerons à propos de chaque cause d'anémie, d'une part quelques notions cliniques, d'autre part quelques renseignements d'hématologie et d'anatomie pathologique.

Ce sont là en effet les éléments nécessaires à une étude pathogénique.

Anémies graves

I. Par troubles nerveux.

A. Traumatismes.

B. Causes morales.

II. Par dénutrition.

A. Ankylostomiase.

B. Affections hémorragipares diverses.

C. Grossesse.

D. Misère.

E. Inflammations, sténoses du tube digestif.

III. Par hémolyse.

A. Infections.

a) Fièvre typhoïde et tuberculose.

b) Syphilis.

c) Rhumatisme.

d) Staphylococcie, Streptococcie.

e) Tétragène.

f) Paludisme.

- B. Bothriocéphale.
- C. Cancer de l'estomac (certains cas).
- D. Intoxication saturnine.
- E. Agent inconnu (anémies cryptogénétiques
par hémolyse).

IV. Par anhématopoièse.

- A. Syphilis tertiaire.
 - B. Néphrites.
 - C. Cause inconnue (anémies cryptogénétiques
par anhématopoièse).
-

CHAPITRE PREMIER

ANÉMIES PAR TROUBLES NERVEUX. — DÉFINITIONS

La thèse de Gaudin contient l'observation d'un malade âgé de trente-huit ans, ouvrier aisé, sans antécédents pathologiques, qui entra dans le service de M. le professeur Bondet, en avril 1896, dans un état d'anémie profonde et dont l'affection, qui datait du mois de décembre précédent, avait eu pour point de départ un violent traumatisme reçu en pleine poitrine. A la suite de cet accident, il avait ressenti une faiblesse générale et douloureuse des membres. Puis il avait eu des digestions difficiles, de la diarrhée. A son entrée dans le service, il paraissait exsangue, il ne pouvait s'asseoir sur son lit sans éprouver bientôt du vertige. Il avait 570.000 globules rouges au millimètre cube. Arsenic, fer, moelle osseuse, tout resta sans effet. La mort survint au début de juin 1896.

A l'autopsie, on ne trouva pas d'altérations visibles de l'estomac et de l'intestin, le foie était assez gros, le cœur surchargé de graisse. Au microscope, le cœur

présenta de la myocardite parenchymateuse. Quant au foie, on trouva au niveau des cellules hépatiques les lésions du foie cardiaque, sans dégénérescence graisseuse notable, ni infiltration nette de pigment ferrugineux. De plus, sur les coupes où figuraient des prolongements importants de la capsule de Glisson, on nota des lésions rappelant l'angiocholite interstitielle.

A propos de cette observation, Gaudin fait allusion à un certain nombre de cas analogues, trouvés pour la plupart dans les littératures anglaise et américaine : il s'agit de malades qui ont présenté une anémie grave, parfois mortelle, à la suite de traumatismes, d'émotions violentes, de chagrins. Dans les travaux plus récents, nous n'avons trouvé que peu de cas du même ordre. Pierallini, cité par Finzi, rapporte l'histoire d'un individu qui, à la suite d'une insolation, présenta des troubles gastro-intestinaux et de l'anémie. Mlle Vaindrakh rappelle le cas d'une femme « chez qui la maladie « s'est déclarée à la suite d'une sottise plaisanterie. « Enceinte de quatre mois, elle s'occupait au lavoir, « quand une de ses voisines lui jeta un baquet d'eau « sur les épaules. Ce fut la cause réelle de l'affection « qui l'emporta une dizaine de jours après son accouchement ».

On voit que ce dernier cas est complexe, puisque sa pathogénie comprend, avec une influence nerveuse, l'influence de la gravidité, qui peut être considérable. Quant au malade de Pierallini, son anémie doit s'expliquer au moins en partie par les troubles digestifs. Il faut chercher une autre explication pour le malade de

Gaudin, chez qui les troubles digestifs, qui ont retenti sans doute sur le foie, ne sont survenus que secondai-
rement à l'anémie. L'évolution rapide de la maladie,
en moins de six mois, l'inefficacité du traitement, font
penser à un arrêt de l'hématopoïèse. C'est une hypo-
thèse que l'autopsie n'infirme pas, au contraire, puis-
qu'on n'a pas trouvé au niveau du foie les signes habi-
tuels de l'excès de destruction globulaire. Il serait
intéressant de connaître l'état de la moelle osseuse,
mais surtout d'avoir un examen complet du sang, qui
aurait donné peut-être une formule aplastique.

Nous rappellerons, à ce propos, quelques définitions
et quelques faits d'ordre général.

Dans certains cas d'anémie, l'abaissement du taux
des globules rouges s'accompagne de caractères parti-
culiers de deux ordres : d'une part, les globules rouges
sont de dimensions inégales, et présentent sous le mi-
croscope des déformations diverses (poikilocytose), en
même temps que certains d'entre eux ont des affinités
tinctoriales anormales (polychromatophilie); d'autre
part, on trouve des globules nucléés, de nombre et de
dimensions variables, et des myélocytes (réaction
myéloïde). La réunion de ces deux sortes de caractères
est propre aux anémies dites plastiques. La moelle
osseuse est alors en état de reviviscence.

Lorsque ces deux sortes de caractères manquent,
l'anémie est dite aplastique; dans ce cas on, trouve une
moelle osseuse jaune. Mais il existe des formules san-
guines intermédiaires, dans lesquelles la réaction myé-
loïde est faible, ou nulle, tandis que persistent les
caractères de premier ordre (poikilocytose, etc.); dans

ces cas, la moelle osseuse est tantôt reviviscente, tantôt jaune, tandis que le foie présente ou ne présente pas de signes d'hémolyse. La formule sanguine est dite hypoplastique; on voit que ce terme ne s'applique qu'à une formule, et ne caractérise pas une anémie, au point de vue pathogénique.

CHAPITRE II

ANÉMIES PAR DÉNUTRITION

A. — Ankylostomiase.

L'ankylostome duodéal se rencontre dans ces états anémiques appelés: chlorose d'Egypte, anémie des tropiques, cachexie séreuse des pays chauds, anémie des mineurs. Cette dernière appellation suffit à rappeler qu'en Europe le Ver ne se rencontre, à part de rares exceptions, que dans certains corps de métier (mineurs, briquetiers, ouvriers des rizières de la Haute-Italie). Les hommes, pour cette raison même, sont beaucoup plus souvent atteints que les femmes et que les enfants.

L'incubation de la maladie est de cinq semaines. Certains sujets présentent, pendant cette période, des lésions cutanées variables appelées gourmes (manifestations papuleuses, furonculeuses, urticariennes, etc.), accompagnées de bronchite et qui seraient en rapport avec la pénétration des larves par la peau, mais qui pourtant peuvent être généralisées.

Habituellement les larves sont introduites directement dans le tube digestif par la bouche. Le début même de l'affection est très variable. Certains malades

ne présentent d'abord que de légers troubles digestifs : l'appétit est un peu diminué ou augmenté. D'autres éprouvent à l'épigastre une sensation de gêne qu'ils arrivent parfois à atténuer par l'ingestion d'aliments, ou de terre, ou de morceaux de bois qui, d'autre part, aggravent les phénomènes intestinaux : coliques légères, météorisme douloureux à la pression, diarrhée qui peut être striée de sang rouge ou mêlée de sang noir ; la constipation est plus rare.

Il existe même une « forme abdominale aiguë » avec coliques violentes, météorisme, déjections noires ou vertes et muqueuses qui s'observa, nous dit Manouvriez en 1803, au début de l'épidémie de Fresnes. Le début à grand fracas (vomissements, coliques, diarrhée) fut fréquent aussi dans la célèbre épidémie du Saint-Gothard ; et Briançon, à la thèse très documentée de qui nous avons fait de larges emprunts, rappelle que les médecins coloniaux et les médecins italiens ont signalé de leur côté des invasions rapides, presque subites. Mais, en somme, dans nos contrées le début est généralement silencieux. Le malade s'anémie et s'affaiblit progressivement ; il perd de son aptitude au travail ; les efforts l'essoufflent ; il a parfois des éblouissements. Il s'achemine ainsi à une période d'état où les troubles digestifs sont souvent à peine marqués ; tandis qu'ils vont dans les contrées tropicales jusqu'à la lientérie mêlée de sang noir, accompagnée d'une soif ardente et de coliques intenses. Les œdèmes qui peuvent être en rapport, comme dans une observation de Sabrazès, avec des phlébites multiples, les épanchements dans les séreuses, la fièvre, la céphalgie

violente, le délire complètent alors le tableau de la cachexie aqueuse mortelle des pays chauds.

Quant aux malades de nos contrées, ce sont des anémiques ayant le plus souvent conservé leur embonpoint. La figure est blafarde ; les muqueuses sont décolorées ; le pouls est rapide, de faible tension. On note des souffles anémiques du cœur et des vaisseaux. La céphalalgie, les tintements d'oreille, les troubles de la vue (amblyopie) sont habituels. Il peut y avoir des hémorragies de la rétine.

L'œdème léger des pieds et des jambes n'est pas constant. La fièvre n'est pas fréquente. Elle serait pourtant constante chez les enfants, dont l'affection commence fréquemment par des convulsions et peut se compliquer de rachitisme. Le foie et la rate ne sont habituellement ni gros, ni douloureux. L'urine, assez abondante, est bien colorée, elle peut présenter dans les formes cachectiques une coloration vert-pré ; elle est pauvre en urée. Lussana, en l'injectant à des lapins, a provoqué chez eux de l'anémie. De même, Arslan étudiant, près de Padoue, une épidémie d'anémie pernicieuse infantile produite par l'ankylostome, a pu isoler de l'urine des malades une toxine qui, inoculée à des lapins, leur a fait présenter, dès les premières injections, les symptômes caractéristiques de l'anémie, tandis qu'après l'expulsion des Vers, l'urine ne donna plus aucun résultat positif.

La formule hématologique habituelle consiste en une diminution du nombre des globules rouges, rarement extrême dans nos pays, avec valeur globulaire abaissée, hypomononucléose, leucocytose légère, éosinophilie,

Celle-ci peut atteindre le taux de 80 pour 100. Elle est parfois considérable, alors que l'anémie est peu marquée et, d'autre part, elle peut être très abaissée en cas de complication infectieuse (1 pour 100 dans le cas complexe de Sabrazès, qui présentait d'ailleurs de la poikilocytose, de la polychromatophilie.)

Le pronostic de l'affection, même livrée à elle-même, est relativement bon, à condition que le malade ne soit pas exposé à de nouvelles infestations et que les premières n'aient pas été trop sévères. La mort naturelle des parasites surviendrait, en effet, au bout de six à sept ans.

Au point de vue anatomo-pathologique, on note une extrême pâleur des tissus qui a fait comparer les muscles à la chair de poisson cuit (Lortet). Quant à l'intestin, la muqueuse duodénale présente un piqueté hémorragique parfois si serré qu'il rappelle l'aspect d'une pomme d'arrosoir (Lortet). Les ankylostomes, détachés, baignent dans un liquide souvent noirâtre. On en trouve parfois dans l'épaisseur de la muqueuse, dans de petites cavités remplies de sang. L'inflammation de l'intestin est souvent très marquée (Briançon). Le foie présente souvent de la dégénérescence graisseuse. Les granulations ferriques n'y sont pas constantes. Elles manquaient dans le cas de Sabrazès qui présentait de l'aplasie de la moelle osseuse diaphysaire.

Avant d'aborder la question pathogénique, il y a lieu de rappeler qu'on a pu contester le rôle étiologique du Ver. D'après Roux, l'ankylostome ne serait pas en cause dans l'anémie des mineurs de Saint-

Etienne. Il est bien évident qu'un mineur peut être affecté de cancer de l'estomac, de tuberculose ou de néphrite, et présenter une anémie qui relève de ces diverses causes. Il est évident encore que la présence d'œufs d'ankylostome dans les selles ne dispense pas d'un examen complet du malade, qui pourra révéler une autre cause d'anémie. Mais la véritable question, en ce qui concerne « l'anémie des mineurs », est de savoir si elle relève de l'ankylostome, ou si elle est déterminée par les conditions spéciales de la vie du mineur. On a dit que les mineurs de Saint-Etienne ne devenaient anémiques que dans les mines « à mauvais goût », « à mauvais air », et Manouvriez avait vu dans une intoxication par les produits de la distillation lente des houilles la cause de l'anémie. Mais, sans nier l'action prédisposante des influences professionnelles que subit l'ouvrier des houillères, on sait aujourd'hui que la combustion lente des houilles n'était qu'un facteur indirect, et que « les galeries des mines jouent le rôle de véritables étuves de culture pour l'incubation des œufs et le développement des larves, réalisant une sorte de climat artificiel, d'une température relativement élevée, remplaçant le climat naturel des pays chauds, dont l'ankylostome est originaire » (Manouvriez). Il y a un parallélisme frappant entre les conditions de vie du parasite et les conditions où se produit l'anémie des mineurs : l'humidité des mines, qui favorise l'anémie, favorise le développement des larves. En Hongrie, les mines d'or de Schemnitz étaient frappées par l'ankylostomiase pendant que les mines voisines de Kremnitz étaient

épargnées. Or dans celles-ci les eaux d'infiltration étaient chargées d'acide sulfurique fatal aux œufs et aux larves d'ankylostome (Blanchard).

Il n'en est pas moins vrai que tous les porteurs d'ankylostomes ne deviennent pas anémiques. Dans une famille où les parents sont atteints d'ankylostomiase, on retrouve le plus souvent les parasites dans les selles des enfants, qui ne présentent généralement aucun trouble (Cozzolino). Peut-être tous les ankylostomes ne sont-ils pas également « virulents », mais il y a surtout lieu de tenir compte du nombre des parasites et de la résistance du sujet : en Egypte, la chlorose est plus rare et beaucoup moins grave chez les Européens habitants des villes, que chez les fellahs que leur travail dans les boues du Nil expose à des infestations massives et qui se nourrissent mal (Briançon). Et enfin, si on peut être « porteur du Ver » sans être « malade du Ver », l'efficacité du traitement antihelminthique chez les anémiques porteurs d'ankylostomes montre suffisamment le rôle étiologique de ce parasite.

Reste maintenant à préciser la pathogénie de l'anémie. L'armature buccale de l'ankylostome rend compte des lésions trouvées sur la muqueuse intestinale : l'Helminthe s'y fixe, peut même s'y enfoncer par sa partie antérieure ou s'y engager complètement ; il saigne des capillaires ou des vaisseaux plus volumineux. Il trouble la fonction d'une partie très active de l'intestin. Il anémie donc par troubles digestifs et par hémorragie. On a invoqué aussi une action toxihémolytique. Alessandrini a démontré directement les propriétés hémolysantes de la sécrétion des glandes

cervicales du Ver. On peut invoquer aussi les expériences de Lussana et d'Arslan. D'autre part, la pigmentation ferrugineuse du foie n'est pas constante. Aussi, sans nier le rôle possible de l'hémolyse, il y a lieu de tenir compte surtout les troubles de l'hématopoïèse, causés par l'état de dénutrition, lié lui-même aux troubles digestifs et aux pertes de sang.

La pathogénie est toute semblable dans les cas qui suivent.

B. Affections hémorragipares diverses.

MM. Devic et Roux ont observé un cas d'anémie terminé par la mort chez un malade porteur d'un ulcère du duodénum. Zahn a trouvé chez un malade diagnostiqué anémie pernicieuse progressive un ulcère de l'œsophage. Bouveret connaît plusieurs cas authentiques d'anémie pernicieuse causée par l'ulcère de l'estomac. Les cancers hémorragiques du tube digestif peuvent être aussi en cause. Dans tous ces cas, l'hémorragie est associée à d'autres facteurs d'anémie (troubles digestifs, toxines cancéreuses). Il est rare, en effet, que les hémorragies, même répétées, suffisent à entraîner un état d'anémie grave. Pourtant, dans un cas d'Ehrlich, une anémie aplastique fut provoquée par des métrorragies provenant d'un fibrome utérin.

Pour les autres cas que nous venons de rappeler, la pathogénie est difficile à bien préciser. Dans le cas observé par Devic et Roux, l'anémie leur paraît relever des hémorragies répétées épuisant les organes hématopoïétiques, et des troubles nutritifs, causés par la lésion

duodénale, qui rendaient cet épuisement définitif. Il est possible aussi que les troubles nutritifs se soient compliqués de phénomènes d'hémolyse, comme il arrive pour d'autres lésions du tube digestif.

Les recherches anatomo-pathologiques furent négatives chez une femme devenue anémique à la suite d'une grave hémorragie post-partum (Pierallini). Elle avait présenté, deux mois avant d'accoucher, une diarrhée rebelle. Ce cas nous amène à parler des anémies gravidiques.

C. Grossesse.

La misère, les grossesses rapprochées, les lactations successives sont habituelles dans les antécédents des malades que frappe l'anémie gravidique. Assez souvent, il s'agit d'anciennes chlorotiques. Parfois, les reins étaient antérieurement lésés.

La maladie commence généralement vers les premiers mois de la grossesse « souvent par des troubles « digestifs. Plus rarement, les premiers symptômes « sont la faiblesse, la pâleur, des épistaxis » (M^{lle} Vaindrakh). La céphalalgie est souvent un symptôme précurseur. Dans la période d'état, la pâleur, la faiblesse sont extrêmes, la céphalalgie est tenace, les hémorragies rétiniennees ne sont pas constantes. Mais il est très rare que la fièvre n'apparaisse pas au cours de la maladie, dont la durée se compte généralement par mois, rarement par semaines. Il est rare que la malade meure sans entrer en travail. Il est exceptionnel aussi que la grossesse arrive à terme. Le plus souvent, la

femme accouche prématurément d'un fœtus mort ; elle-même succombe presque toujours dans les jours suivants. L'examen du sang montre une déglobulisation considérable. Il y avait une formule hypoplastique dans le cas de M^{lle} Vaindrakh.

La rate est parfois grosse. Quant au foie, il présente souvent de la dégénérescence graisseuse. Mais l'infiltration par du pigment ferrugineux n'y serait pas fréquente. La moelle osseuse présente rarement une révélescence nette.

Il semble donc que l'anémie dans ces cas tienne plus à un défaut de l'hématopoïèse qu'à une destruction excessive des globules rouges. Le défaut de l'hématopoïèse s'explique aisément par l'état de dénutrition lié aux grossesses et aux lactations multiples ou aux troubles digestifs. Ceux-ci peuvent être placés sous la dépendance de l'auto-intoxication-gravidique, favorisée dans certains cas par des lésions rénales. Le terrain chlorotique crée une prédisposition.

D. Misère.

Si la misère prépare l'anémie gravidique, elle peut aussi suffire comme cause d'anémie grave. C'est, d'ailleurs, un facteur étiologique complexe. Nous en retiendrons avant tout ce qui a trait à la nourriture. « Ce vice d'alimentation », écrivait M. Lépine en 1877, « peut expliquer en partie la prédilection singulière de la maladie pour certaines localités de la Suisse. » Là, en effet, le régime des gens peu aisés consistait en pom-

mes de terre et en café. « Ce que vaut ce café, je n'ai pas besoin de le dire. »

Nous n'insisterons pas sur le tableau clinique que présentent ces malades. C'est celui de toute anémie grave, mais avec un amaigrissement qui peut être extrême.

L'évolution de l'affection est généralement progressive et fatale.

F. Inflammations, sténoses du tube digestif.

Dans d'autres cas, alors même que l'alimentation n'est pas insuffisante, l'anémie grave survient à la suite de troubles de fonctionnement des organes digestifs qui en compromettent l'élaboration. Tel est le cas de cette dame américaine, dont Hayem rapporte l'observation dans ses leçons cliniques. (P. 403.) Elle présentait une anémie grave à formule hypoplastique, avec rétractilité normale du caillot sanguin. Un régime sévère, le protoxalate de fer amenèrent une guérison rapide.

Dans d'autres cas, il s'agit de malades qui, à la suite d'un syndrome d'obstruction pylorique, présentent une anémie grave (Israel-Ehrlich, Lazarus, etc.) S'il s'agit d'une obstruction cicatricielle, la gastro-entéro-anastomose peut guérir les troubles digestifs et l'anémie. Même au cas de sténose cancéreuse, cette opération peut, en rétablissant le cours des aliments, relever au moins d'une manière provisoire, le taux des hématies (Tixier, de Paris, André).

Enfin, l'anémie grave peut être secondaire à des phé-

nomènes d'entérite. Tolot a publié l'observation d'un malade qui, ayant eu plusieurs crises de dysenterie et présentant encore des selles diarrhéiques liquides, sans caractères spéciaux, mourut dans un état d'anémie extrême. Ainsi encore, dans la diarrhée de Cochinchine, Malassez a trouvé une hypoglobulie allant jusqu'à 760.000 globules rouges par millimètre cube.

Au point de vue anatomo-pathologique, le foie a été trouvé macroscopiquement sain dans le cas de Tolot. Il présente généralement, dans les cas que nous avons rappelés d'abord, une dégénérescence graisseuse plus ou moins marquée et de la surcharge pigmentaire. Quant aux lésions du tube digestif chez les malades morts d'anémie grave de cause digestive, on peut trouver une sténose cicatricielle ou cancéreuse du pylore, de la limite plastique du pylore, une sténose de l'intestin grêle, des lésions d'entérite chronique, de l'atrophie gastro-intestinale. Même les lésions peuvent faire défaut, à peu près complètement.

L'atrophie gastro-intestinale est-elle primitive ? Est-elle, comme on l'a cru, la cause de l'anémie ? On a objecté que l'anémie grave est rare chez les enfants, alors que l'atrophie et les inflammations gastro-intestinales sont fréquentes dans les deux premières années de la vie. On sait, d'autre part, qu'il n'est pas toujours facile d'affirmer si, conformément aux apparences, les troubles digestifs ont réellement précédé l'anémie. On peut en effet être profondément anémié sans présenter de symptômes cliniques. D'autre part, un sujet peut être anachlorhydrique pendant de longues années, sans que son sang présente jamais les caractères de l'anémie

grave (Stockton). Ces faits portent à croire que l'anachlorhydrie est plutôt un effet qu'une cause de l'anémie, l'anémie grave chronique provoquant de la dégénérescence, de l'atrophie gastro-intestinale. On a supposé aussi que l'atrophie et l'anémie étaient des effets parallèles, produits par une même cause toxique.

En somme, l'atrophie gastro-intestinale ne constitue, dans les anémies de cause digestive, qu'une lésion contingente, qui n'éclaire pas sur la pathogénie de ces cas. L'état du foie a plus d'importance au point de vue pathogénique. Cet organe présente en effet habituellement une surcharge pigmentaire qui traduit une action hémolytique. La moelle osseuse est en état de réviviscence. De récentes recherches expérimentales et cliniques ont précisé sur le sujet quelques points intéressants. Tixier, ayant provoqué chez une série de lapins des anémies importantes par une ulcération limitée du pylore, ne donnant pas d'hémorragie, a vu le sérum sanguin de ces animaux devenir nettement globulicide pour les hématies de la même espèce, tandis que leur moelle osseuse présentait une réaction nette qui s'explique par une action excito-hématopoiétique des substances hémolysantes elles-mêmes. De ces faits et de ceux qu'il a observés en clinique, l'auteur conclut que l'anématopoièse n'intervient généralement pas ou n'intervient que tardivement dans la genèse des anémies de cause digestive et que ces anémies relèvent essentiellement d'une action toxique hémolysante. D'où provient la toxine ?

Tallqvist a pu, des muqueuses gastrique et intestinale et du pancréas, extraire des substances hémoly-

santes. Il en a trouvé jusqu'à trois grammes dans l'estomac du chien, et l'expérimentation prouve que ces corps sont capables de passer dans le chyle. Aussi peut-on supposer que, dans les anémies de cause digestive, il se produit une résorption de substances analogues, à la faveur de la stase gastrique et intestinale. Cette explication ne saurait s'appliquer aux cas d'anémies consécutives à de l'entérite et à de la diarrhée. On peut admettre qu'alors, les toxines sont fournies par l'infection intestinale. Et dans tous les cas, mais surtout lorsque les troubles digestifs ont suivi une alimentation vicieuse, il y a lieu de tenir compte, dans la genèse des anémies de cause digestive, de la dénutrition qui ne peut que favoriser les actions toxiques et qui à la longue, doit nécessairement retentir sur l'hématopoïèse.

Nous ne ferons guère que citer, en terminant ce chapitre, des cas d'anémie avec troubles digestifs dont Finzi a publié les observations : à l'autopsie, il a trouvé entre autres lésions de la tuberculose des ganglions mésentériques et de l'atrophie intestinale. Diverses infections intestinales pourraient, selon lui, en retenant sur les ganglions mésentériques, chargés d'élaborer le chyle, donner lieu à de l'anémie, à des troubles de la nutrition et en particulier à l'atrophie secondaire de l'intestin.

CHAPITRE III

ANÉMIES PAR HÉMOLYSE

A. — Infections.

a) *Fièvre typhoïde, tuberculose.* — La fièvre typhoïde et la tuberculose forment une sorte de transition entre les affections qui agissent par dénutrition et les infections hémolysantes. Lorsqu'en effet l'anémie grave s'installe à la suite d'une fièvre typhoïde, le cas trouverait sa place dans le chapitre précédent aussi bien et mieux que dans celui-ci. Il en est de même pour l'anémie grave dans la tuberculose pulmonaire chronique qui comporte, sans qu'il soit nécessaire d'insister, diverses causes de dénutrition. Ce dernier cas se présente assez rarement, peut-être parce que, outre les sueurs et la diarrhée qui peuvent masquer la déglobulisation chez ces malades, les toxines tuberculeuses chasseraient dans les lymphatiques la partie liquide du sang (Heidenhain, Grawitz, Labbé). Pourtant, la malade de Pater et Rivet, qui avait des lésions cavitaires, présentait une anémie extrême à forme plastique. Dans un cas de Finzi (obs. III), les signes de tuberculose pulmonaire et intestinale avaient été

peu marqués, mais on trouva à l'autopsie de la tuberculose des ganglions mésentériques, et la pathogénie de ce cas est sans doute spéciale. (V. Anémies de cause digestive.)

La tuberculose, agissant comme septicémie, a déterminé une anémie grave chez un enfant étudié par Ribadeau-Dumas et Poisot. En ce qui concerne la fièvre typhoïde, l'observation de MM. Mouisset, Thévenot et Mouriquand démontre l'existence d'une septicémie éberthienne chez une malade qui présentait un état fébrile infectieux, avec un aspect d'anémie grave. L'examen du sang prouva, en effet, chez elle, une déglobulisation considérable (1.084.000 globules rouges), avec de la poïkilocytose et quelques globules rouges nucléés.

b) *Syphilis*. — La syphilis est rarement en cause dans l'anémie grave. Nous ne parlerons pas pour le moment des syphilitiques tertiaires. (V. Anémies par anhématopoïèse.) Les syphilitiques secondaires présentent, en général, une certaine pâleur, signe d'anémie légère, corroboré par les douleurs ostéocopes, indice de réaction médullaire ; mais, dans le cas de Klein, le taux des hématies était tombé à 900.000 avec élévation considérable de la valeur globulaire. La fièvre syphilitique paraît un facteur important de déglobulisation. Les anémies graves répondent d'ailleurs aux syphilis malignes (J. Monod). Elles s'accompagnent, en général, de mononucléose ; il peut y avoir des mégалобlastes dans le sang. Rappelons que, chez les enfants, la syphilis héréditaire peut donner lieu à un état pseudo-leucémique.

c) *Rhumatisme*. — Dans le rhumatisme articulaire aigu, l'abaissement du taux des hématies est généralement peu considérable, mais Hayem a signalé un abaissement de 2 millions dans les formes traînantes ou à reprises multiples. Une observation récente de Mann concerne une jeune fille de dix-huit ans qui tomba dans un état d'anémie extrême (520.000 globules rouges avec réaction myéloïde) qu'il ne put attribuer qu'au rhumatisme : la malade guérit à la suite d'injections sous-cutanées d'arsenic et de sang humain.

d) *Streptococcie*. — *Staphylococcie*. — Ces septicémies paraissent surtout déglobulisantes dans les cas d'origine puerpérale ou utérine (Bezançon et Labbé). Le staphylocoque était en cause dans le sang d'un enfant atteint d'anémie grave à la suite d'une otite moyenne (Ribadeau-Dumas et Poisot). Il était associé au streptocoque chez un enfant de onze ans qui succomba à une anémie extrême après avoir présenté un furoncle de la région temporale droite (Cicaterri). Le sérum antistreptococcique a guéri un malade atteint d'anémie grave qui présentait des abcès des gencives (Elder) ; mais il n'a pas sauvé un malade de Dalton qui présentait aussi de la suppuration de la bouche et dont la formule sanguine était hypoplastique.

e) *Tétragène*. — Une observation de septicémie tétragénique (Brugnola), concerne une femme qui présentait une anémie intense : 668.000 globules rouges, 4.000 globules blancs avec mononucléose. Les troubles digestifs étaient très marqués, l'amélioration fut très

lente. Dans un cas d'Arullani terminé par la mort, il y eut des hémorragies rétinienne, de la tuméfaction splénique.

Nous rappellerons enfin un cas d'endocardite infectieuse à évolution lente et progressive, publié par MM. Leclerc, Lesieur et Mouriquand : la malade entra à l'hôpital, pâle, fébrile, avec de l'œdème et du purpura des membres inférieurs, un foie gros, une rate très grosse ; pas de troubles intestinaux marqués. Un examen du sang fait quelques jours après, révéla 1.488.000 globules rouges, 9.500 leucocytes avec polynucléose. Malheureusement, dans ce cas, il n'a pas été fait de recherches bactériologiques.

Il n'y a pas, non plus, d'indication bactériologique dans une observation de Dalton qui concerne une malade présentant, avec de la suppuration des gencives, un état d'anémie grave à forme aplastique, avec leucopénie et lymphocytose. A l'autopsie on ne trouva pas de pigmentation ferrugineuse du foie. Il s'agit donc d'une anémie sans hémolyse, par anhématopoïèse, qui aurait sa place légitime dans le chapitre des anémies aplastiques : si nous la rappelons ici, c'est pour ne pas scinder l'étude des anémies graves infectieuses dont la pathogénie est encore mal connue : il s'agit de cas peu fréquents, dont les observations ne sont pas toujours complètes ; mais l'expérimentation montre qu'il existe une streptolysine, une typholysine actives pour les globules rouges de l'homme, et Ribadeau-Dumas et Poisot ont pu, avec la culture non filtrée d'un staphylocoque, déterminer une dissolution lente et partielle des globules rouges humains. D'autre part, nous n'avons

trouvé de formule aplastique signalée que dans le cas de Dalton. On peut donc ranger provisoirement, sauf exceptions rares, les anémies infectieuses dans le groupe des anémies hémolytiques.

f) *Paludisme*. — Dans la malaria aiguë, les globules rouges peuvent tomber en quelques jours à 1.000.000, à 500.000 (Kelsch). Il y a quelques globules géants, mais la moyenne est inférieure à la normale. Les hémato blasts sont souvent en quantité anormale ; on peut trouver des globules nucléés, parfois des mégalo blasts. Les globules blancs peuvent être diminués de nombre, mais ils peuvent aussi être augmentés. Dans le sang, surtout dans les vaisseaux de la rate, du foie, du cerveau et des os, on trouve des leucocytes mélanifères, dont le pigment provient de la destruction des hématies par l'hémato zoaire (Crébas sol. Dans les cas prolongés (Bezançon et Labbé), la régénération est parfois si intense qu'on peut observer une augmentation au lieu d'une diminution des globules après un accès.

Dans la malaria chronique, le sang, brunâtre, présente souvent une déglobulisation considérable ; parfois la valeur globulaire est augmentée ; on a signalé de la lymphocytose. L'anémie paludéenne ne s'explique pas simplement par la destruction des globules rouges par l'hémato zoaire ; il n'y a en effet pas de rapport entre le nombre des parasites et le degré de l'anémie. Il y a lieu d'admettre (Ewing) une toxine globulicide qui permet de placer le paludisme, à côté des infections microbiennes, dans le groupe des affections qui anémient par hémolyse.

C'est aussi en raison de son action toxi-hémolytique qu'on peut rapprocher de ce groupe un parasite, non plus du sang, mais de l'intestin : le Bothriocéphale.

B. — Bothriocéphale (*Bothriocephalus latus*).

L'anémie bothriocéphalique sévit surtout en Finlande. On l'observe aussi sur les bords de la Baltique, en Suisse, dans le Turkestan, etc. Elle n'a pas été souvent signalée en France. Pourtant MM. J. Courmont et André en ont observé un cas chez un homme de vingt-neuf ans qui n'avait pas quitté la Drôme et le Rhône. D'ailleurs, si, comme le remarque Bard, le Bothriocéphale est presque exclusivement transmis par certains poissons, tant de mer que d'eau douce, nul doute que l'anémie bothriocéphalique ne puisse être rencontrée partout, en raison de la facilité croissante des communications.

Cette anémie ressemble tellement à l'anémie dite pernicieuse progressive qu'on a pu se demander si les cas publiés sous cette appellation ne relevaient pas en réalité du Bothriocéphale. Pourtant Biermer, en particulier, n'a jamais constaté ni à Zurich, ni à Breslau, dans les cas d'anémie dite pernicieuse progressive, ni cestodes, ni uucinaires.

On a signalé d'ailleurs quelques particularités cliniques de cette anémie : les hémorragies rétiniennes y seraient plus rares que dans les anémies cryptogénétiques, la fièvre manque le plus souvent, l'évolution peut être très rapide. Dans le cas de MM. Courmont et André, l'anémie qui datait des premiers jours de mai

1902 était intense à la fin du mois, le pronostic est d'ailleurs d'autant plus grave que le début de l'anémie est plus ancien (Bard). Il est très réservé, si l'expulsion du parasite n'est suivie promptement d'une amélioration.

Quant à l'hématologie, le nombre des globules rouges a pu se montrer abaissé jusqu'à 395.000. Pourtant, Dehio ne l'a trouvé oscillant qu'entre 965.000 et 1.787.000. L'abaissement du nombre des globules rouges paraît donc, en général, moins considérable que dans l'anémie dite essentielle. La valeur globulaire peut être légèrement diminuée (0.90), mais elle est le plus souvent augmentée (jusqu'à 1.62). Schauman à qui nous empruntons la plupart de ces renseignements, dans la thèse de M^{lle} Fédoroff, n'a pu constater la diversité des formes globulaires qu'on trouve dans les anémies cryptogénétiques. On trouve le plus souvent des globules nucléés, normoblastes et mégalo blastes, parfois les mégalo blastes seuls ou les normoblastes seuls.

Les leucocytes ne sont pas augmentés de nombre dans la plupart des cas. Parfois ils sont diminués. On a indiqué comme signe diagnostique avec les anémies cryptogénétiques la conservation du rapport normal des diverses espèces de leucocytes ou sa modification dans le sens d'une polynucléose relative, tandis que dans les anémies cryptogénétiques, il y aurait toujours de la mononucléose. Mais nous trouvons signalée une mononucléose intense dans le cas de MM. Courmont et André. Nous y trouvons aussi de l'éosinophilie, non seulement au moment de la convalescence, mais en pleine anémie. C'est d'ailleurs, comme on sait,

un phénomène banal dans les cas de parasitisme vermineux. Dans ce même cas, la résistance globulaire était augmentée, contrairement à ce qui se présente dans les anémies dites essentielles.

Au point de vue anatomo-pathologique, Möller dit que les lésions du tube digestif et des autres organes sont exactement les mêmes que dans « l'anémie pernicieuse progressive. »

Avant d'aborder la question pathogénique, il convient de se demander si le Ver est bien la cause de l'anémie qu'on lui attribue. On a pu penser en effet (Quincke, Immermann) qu'il ne fait qu'aggraver l'anémie. Un fait d'ailleurs est certain, c'est qu'un sujet peut héberger longtemps un ou plusieurs de ces parasites avant de devenir anémique. Bien plus, la plupart des sujets porteurs de Bothriocéphales, parfois en grand nombre et pendant de longues années, ne deviennent nullement anémiques. Il n'en est pas moins vrai que, si la présence de ces Vers ne détermine pas toujours l'anémie, celle-ci, quand elle coexiste avec le Bothriocéphale, doit lui être attribuée, puisqu'elle s'améliore rapidement, au moins dans la plupart des cas, après son expulsion.

Le rôle étiologique du Bothriocéphale étant ainsi mise hors de doute, quelle est la pathogénie de l'anémie qu'il produit? On a invoqué (Schapiro et Dehio) la résorption de substances toxiques provenant du corps des parasites. En fait, les Vers expulsés par les malades sont le plus souvent, ou morts et fétides, ou simplement malades comme le montre l'altération de leurs œufs. Dans certains cas pourtant, les Vers sont

frais et vivants. Peut-être alors, (Dehio) les segments inférieurs, détachés de l'animal et non expulsés sont-ils putréfiés, ou bien (Schauman) y a-t-il alors plusieurs parasites dont l'un a pu mourir et être résorbé. Peut-être aussi chez les sujets prédisposés, les lésions de la muqueuse intestinale provoquées par le Ver peuvent-elles donner lieu à une intoxication anémiant de d'origine intestinale.

Quoi qu'il en soit, et si la pathogénie des cas d'anémie grave avec Bothriocéphale vivant reste douteuse, la théorie de Schapiro et Dehio n'en paraît pas moins valable pour les cas où le Ver est altéré. On pourrait pourtant tirer des expériences de Tallqvist une objection contre cette théorie. En effet, Tallqvist en faisant macérer des Bothriocéphales dans de l'eau salée a pu, avec le produit de cette macération, obtenir sur du sang humain des phénomènes d'hémolyse. De plus, ce produit de macération peut dissoudre les tissus mêmes du parasite en une émulsion homogène. Cette émulsion contient une hémolysine qui, absorbée par la bouche ou injectée dans le péritoine, produit chez le Chien une anémie incontestable, mais moins grave que l'anémie humaine. Introduite directement dans la circulation, cette hémolysine détermine une anémie aiguë. Or, cette substance se rencontre dans toutes les émulsions de Bothriocéphales, qu'ils proviennent ou non de sujets anémiques. De sorte que, si on concluait de ces expériences à ce qui se passe chez l'homme, on tendrait à rejeter le rôle pathogénique des altérations du parasite. Mais d'abord, cette hémolysine introduite sous la peau ou dans le péritoine, ne produit pas une anémie très

grave. D'autre part, ces expériences n'expliquent pas pourquoi quelques-uns seulement des porteurs de Bothriocéphales deviennent anémiques, à moins d'admettre qu'il intervient des conditions spéciales, telles que l'altération du Ver, nécessaires pour la mise en liberté dans l'intestin et l'absorption des toxines.

Nous en revenons donc, sans exclure la possibilité d'autres explications, à attribuer l'anémie bothriocéphalique à des phénomènes toxi-hémolytiques sous la dépendance d'une altération du parasite, altération qui, constatée dans un grand nombre de cas, peut être admise, à titre d'hypothèse, comme explication générale.

C. — Cancer de l'estomac.

Il ne s'agira pas, dans ce qui va suivre, des cancers hémorragipares, ni de ceux qui s'accompagnent de graves troubles digestifs. Ces cas ont leur place dans le chapitre des anémies par dénutrition. Nous ne voulons parler maintenant que des cancers à forme anémique qui sont latents (Regnault) ou qui ne se révèlent que par des signes physiques.

Au point de vue clinique, les souffles cardiaques et vasculaires sont moins considérables dans ces cas que dans les anémies graves cryptogénétiques ; les hémorragies rétiniennes y sont moins fréquentes ; les œdèmes peuvent être intenses. La fièvre n'est pas rare. On a signalé la langue rosée des malades affectés du cancer de l'estomac. Certains présentent un symptôme

spécial : des syncopes en allant à la selle, syncopes qui paraissent liées à des hémorragies. Dans les selles, on trouve, à défaut de sang, des fibres musculaires striées non digérées. Dans l'urine, on a noté quelquefois l'abondance de l'urobiline. L'abaissement du taux de l'urée n'est pas constant. Ce qui paraît l'être (Bouveret), c'est l'abaissement du rapport normal 2, 3 du taux des chlorures à celui de l'urée.

Quant au sang, le degré de l'anémie est généralement parallèle à la gravité de l'état général. Pourtant, le chiffre des globules rouges atteint rarement les degrés extrêmes où descendent les anémies cryptogénétiques. Mais les globules présentent les mêmes lésions (polychromatophilie, anisocytose, poikilocytose.) La valeur globulaire est généralement abaissée. Cet abaissement peut être considérable, alors que le nombre des globules rouges reste élevé (0,22 dans un cas de Blanc pour 4.000.000 de globules). Il n'est pas constant. C'est ainsi que Regnault signale des cas où la valeur globulaire était sensiblement normale et qu'Aubertin l'a presque toujours trouvée supérieure à l'unité dans les cas où le chiffre globulaire tombait au-dessous de 1.000.000. Cet abaissement peut d'ailleurs n'être pas précoce et présenter des fluctuations. Ces fluctuations tiennent peut-être à ce que le titre de l'hémoglobine du sang « n'est pas exposé aux mêmes variations que le « nombre des globules rouges qui peut changer d'une « semaine à l'autre, peut-être même d'un jour à l'autre « suivant l'état actuel des fonctions de l'organisme. » (Mouisset et Tolot).

Les globules rouges présentent une augmentation

de leur résistance (Veyrassat), le sérum sanguin peut avoir une action globulicide, mais seulement sur les globules de sujets normaux, tandis qu'il est sans effet sur les globules du cancéreux lui-même. Ces recherches de Camus et Pagniez sont à rapprocher de celles de Bard qui a démontré l'action hémolytique des liquides hémorragiques des cancers pleuro-pumlonaires pour les globules humains.

Les hématoblastes sont nombreux, souvent même plus nombreux qu'à l'état normal (Hayem). Les globules nucléés, presque constants quand le chiffre globulaire descend au-dessous de 1.500.000, apparaissent par poussées (Aubertin). Ce ne sont pas des mégalo-blastes (Grawitz), ou du moins rarement pour d'autres auteurs.

Quant aux globules blancs, ils présentent des modifications très variables. La leucocytose est parfois minime, souvent assez considérable. Il s'agit tantôt d'une polynucléose qu'on a attribuée à une infection se produisant au niveau du cancer ulcéré, quand elle ne relève pas d'une infection banale surajoutée et qui, quoi qu'il en soit, se rencontrerait surtout à la période terminale de l'évolution du cancer. Tantôt il s'agit d'une mononucléose qui paraît relever dans certains cas d'un envahissement ganglionnaire. Les éosinophiles sont diminués de nombre (J. Lépine).

A l'autopsie, on trouve souvent un néoplasme ulcéré. Mais l'ulcération peut manquer, même dans les cas qui ont été le plus nettement anémiant. L'état du foie et de la rate est souvent passé sous silence. On signale parfois de la pigmentation ferrugineuse des

cellules hépatiques, dont l'absence a été aussi notée. On signale encore l'état de réviviscence de la moelle osseuse diaphysaire.

Au point de vue pathogénique, nous nous bornerons à retenir : ces lésions inconstantes du foie et de la rate, l'action globulicide du sérum sanguin, l'augmentation de résistance des globules rouges. On a expliqué cette augmentation de résistance par le défaut de formation de globules, de telle sorte que le sang manque de globules jeunes, inférieurs en résistance aux globules âgés. Mais si l'on pense à l'action globulicide du sérum sanguin des cancéreux, ne peut-on admettre aussi que ce sérum a détruit les globules les moins résistants, ce qui explique à la fois, par une sélection naturelle, la résistance des globules restants au sérum cancéreux, et leur résistance exceptionnelle aux agents hémolytiques habituels.

Il est vrai que les signes de cette destruction exagérée des hématies ne sont pas constants dans le foie et la rate. Leur absence peut s'expliquer, dans l'hypothèse de l'hémolyse, par la lenteur même du processus destructif. Il est possible d'ailleurs que ces lésions n'aient pas toujours été suffisamment recherchées. Mais leur présence dans un certain nombre de cas, témoigne de la destruction des globules rouges. Quel peut en être le mécanisme intime ? D'après Bard, le liquide des épanchements hémorragiques des cancers pleuro-pulmonaires reste toujours hypertonique, comme le montre son point cryoscopique. Son pouvoir hémolytique ne tient donc pas à une question d'osmose, mais à une action toxique.

D'où provient cette toxine? Est-elle produite par les cellules néoplasiques? On a objecté (Milian) que dans un cas de cancer pulmonaire l'épanchement hémorragique n'était devenu hémolytique qu'à la fin de la maladie, alors qu'il était fourmillant de streptocoques. De même les cancers anémiant de l'estomac sont fréquemment des cancers ulcérés; mais ils ne le sont pas constamment. L'épithélioma semble donc pouvoir produire par lui-même une toxine hémolytique. Et un cas isolé, comme celui de Milian, où l'hémolyse n'a été déterminée que par l'infection, ne constitue pas une objection sérieuse. D'ailleurs, Kullmann a obtenu des processus d'hémolyse par des extraits de carcinome.

Il reste pourtant probable que l'infection au niveau de la tumeur ulcérée ajoute parfois son action hémolytique à celle que produit la tumeur non ulcérée. Et peut-être l'hémolyse, même dans ce dernier cas, est-elle en partie attribuable au développement, à l'intérieur du tube digestif, de microbes favorisés par la diminution du pouvoir bactéricide du suc gastrique.

Mais ce ne sont là que des hypothèses. Ce qui est certain, c'est que l'anémie néoplasique est étroitement liée à la présence du néoplasme lui-même, puisque, chez des malades profondément anémiés, l'ablation de la tumeur a pu être suivie d'une complète guérison (Hayem et Bensaude). Et la cause pathogénique la mieux élucidée de l'anémie réside dans l'hémolyse dépendant d'une toxine cancéreuse.

D. — Intoxication saturnine.

Parmi les anémies relevant d'intoxications par substances chimiques, l'anémie saturnine est celle qui présente le plus d'intérêt clinique. Elle peut être liée aux accidents aigus et aux accidents chroniques. Elle est rarement extrême. Hayem ne l'a jamais vue atteindre que le deuxième ou le troisième degré. Il en compare la formule à celle de la chlorose : en effet, les hémato blastes sont nombreux et la valeur globulaire diminuée. Mais cet abaissement de la valeur globulaire n'est pas constant. Les granulations basophiles des globules rouges, signalées par Grawitz, sont loin d'avoir une valeur spécifique. Cet auteur a constaté en outre une myélocytose notable. Les globules blancs présentent peu de modifications.

Il s'agit en somme d'une anémie à formule plastique où l'abaissement du taux des globules rouges peut être expliqué par l'action directe du plomb sur les hématies, ou par un pouvoir globulicide du sérum sanguin.

E. — Agent hémolytique inconnu.

Les causes directes ou indirectes d'hémolyse que nous avons passées en revue expliquent sans doute un grand nombre des cas d'anémie grave qui relèvent de la destruction globulaire. Mais elles ne les expliquent pas tous. Il reste des cas cryptogénétiques que nous abordons maintenant.

Ils peuvent se rencontrer à tous les âges. L'influence de l'hérédité a été parfois notée (Dana, Caccini).

Dans un cas de Bret et Cade, l'affection avait commencé par un œdème intermittent des membres inférieurs ; dans un cas de Tolat, par un spasme transitoire de l'œsophage.

Des nausées et quelques vomissements peuvent marquer le début de l'affection. Progressivement, le sujet s'affaiblit et s'anémie. A la période d'état, le malade présente une asthénie telle qu'il doit garder le lit. La figure, qui est extrêmement pâle, peut présenter un peu de bouffissure. Les muqueuses sont décolorées. Le pouls est généralement rapide et de tension faible. On note des souffles anémiques du cœur et des vaisseaux. Le plus souvent, ces souffles sont considérables ; mais ils peuvent être légers. L'œdème des membres inférieurs est fréquent. Mais ce qui frappe surtout chez des malades d'aspect aussi profondément anémique, d'une pâleur de mort, c'est la conservation relative de l'embonpoint.

Les troubles digestifs sont variables, mais ne font jamais défaut dans le cours de la maladie. Il peut arriver que l'appétit soit conservé.

Le sujet se plaint de céphalée, d'insomnie. La vue est souvent troublée. Les hémorragies rétiniennees sont à peu près constantes.

Le délire n'est pas rare. On peut observer des troubles de la sensibilité et du mouvement.

La fièvre est à type irrégulier. Il est très rare qu'elle n'apparaisse pas dans le cours ou à la fin de la maladie.

Le sang est peu coloré et de densité faible. Dans un cas, Syllaba a trouvé de l'hémiglobinémie. L'hypoglobulie est extrême ; elle a pu atteindre 143.000 globules rouges (Quincke). La valeur globulaire est généralement augmentée. La résistance globulaire est diminuée. Le diamètre moyen des globules rouges est souvent légèrement augmenté. Ceux-ci présentent de l'anisocytose, de la poikilocytose. Il a quelquefois des hématies à granulations basophiles. On trouve généralement des globules rouges nucléés, soit de grandeur naturelle, soit de grandeur anormale (microblastes, macroblastes). Les modifications des globules blancs sont variables. Il y a quelquefois une leucocytose légère, ou bien on trouve, surtout à la fin de la maladie, de la leucopénie avec prédominance des mononucléaires.

En somme, la formule hématologique est plastique ou hypoplastique.

La composition du sérum est peu modifiée.

Quant à l'urine, la quantité d'azote n'y est pas augmentée. Mais on y trouve de l'urobiline en abondance. Il y a d'ailleurs une forme ictérique de la maladie.

La marche de l'affection est généralement progressive et fatale au bout d'un an environ. On observe assez souvent des rémissions d'une durée de huit à neuf mois, suivies d'une rechute généralement mortelle. Le traitement par le fer et surtout par l'arsenic a, en général, une efficacité momentanée.

Au point de vue anatomopathologique, nous ne ferons que signaler les extravasations sanguines des viscères, l'atrophie gastro-intestinale dont les rapports avec l'anémie ont été déjà discutés et qui n'est

pas constante, la dégénérescence graisseuse du cœur qui est aussi une lésion secondaire à l'anémie. Le foie présente plus d'intérêt. Il est souvent un peu gros. Cette hypertrophie correspond, dans certains cas (Gilbert et Garnier) à une hyperhépatie réelle. On note pourtant des îlots de cellules atrophiées. La dégénérescence graisseuse des cellules est à peu près constante, mais plus ou moins marquée. Il y a généralement peu de réaction du tissu conjonctif. Mais ce qui est à noter surtout, c'est la pigmentation ferrugineuse, marquée principalement dans les cellules de la périphérie du lobule. La chimie a permis de vérifier, dans certains cas, cette augmentation considérable de la quantité du fer contenu dans le foie. Quant à la rate, elle présente de l'infiltration ferrique et des lésions de sclérose. Elle n'est généralement pas grosse. Cependant, M. le Professeur Lépine l'a trouvée plusieurs fois augmentée de volume chez des sujets qui présentaient d'ailleurs des vestiges de tuberculose éteinte et une moelle osseuse jaune.

Le plus souvent, la moelle osseuse diaphysaire est rouge. Au microscope, on la trouve en état de reviviscence. Les vésicules graisseuses ont disparu. Les éléments cellulaires qui constituent le tissu myéloïde sont répartis par groupements nets, généralement autour d'un vaisseau veineux (Aubertin).

Ces caractères de la rate, du foie, de la moelle des os sont ceux que présentent les anémies hémolytiques de cause connue, l'anémie des cancers par exemple. Et ce sont aussi ceux qu'on obtient expérimentalement (Hunter, Syllaba) par les poisons hémolytiques (pyro-

gallol, cyclamine, glycérine, etc.). Quant au sang des animaux en expérience, il présente parfois, au début de l'intoxication, un nombre de globules rouges et un taux d'hémoglobine supérieurs à la normale. En clinique, on n'observe rien de semblable, mais on trouve la réaction myéloïde du sang. Il y a donc des analogies frappantes entre les caractères anatomiques des anémies cryptogénétiques dont il vient d'être question et les caractères des anémies expérimentales par poisons hémolytiques.

D'ailleurs, M. Caskey a pu, de l'urine d'un anémique, extraire une quantité considérable de corps xanthiques qui, dissous dans du sérum artificiel, se montrèrent nettement hémolytiques vis-à-vis des globules rouges d'un individu normal. D'autre part, dans un certain nombre de cas, la recherche du pouvoir hémolytique du sérum sanguin des malades a donné des résultats négatifs (Agasse-Lafont). Ces derniers faits pourraient servir d'argument pour la théorie de Hunter, qui localise les phénomènes hémolytiques principalement dans le foie. Cet organe retiendrait à la fois le poison, d'origine intestinale, et le pigment ferrugineux. Rappelons pourtant que Syllaba a pu trouver, dans un cas, de l'hémoglobinémie dans le sang de la circulation générale. Il est possible que l'origine et le lieu d'action du poison hémolytique soient variables.

La marche de la maladie, les rémissions qu'elle peut présenter, l'influence même du traitement arsenical s'expliquent par la réaction des organes hématopoiétiques à l'excitation produite par l'hémolyse. Cette réaction peut arriver à une sorte d'épuisement. La

formule sanguine devient alors non aplastique, mais hypoplastique, alors même que la moelle osseuse est rouge. On peut aussi trouver la moelle jaune, comme il arriva dans un cas observé par M. Cade. Dans ce cas, où l'anémie était peut-être de cause digestive, la moelle, jaune dans les épiphyses et la diaphyse des os longs, était rouge dans les côtes et le sternum. Ce cas se rapproche des anémies par anhématopoïèse.

CHAPITRE IV

ANÉMIES PAR ANHÉMATOPOÏÈSE

Il s'agit de cas rares, présentant une évolution progressive fatale, en quelques mois ou en quelques semaines (1 cas de Pasteur), le plus souvent avec peu de troubles gastro-intestinaux et de troubles nerveux.

La syphilis a pu paraître en cause dans un cas d'Aubertin. La suppuration des gencives (2 cas de Dalton), les lésions rénales (cas de Labbé et Lortat-Jacob, de Labbé et Salomon) sont des causes plus certaines. Il y a aussi des cas cryptogénétiques (Pasteur, Blumenthal).

Au point de vue hématologique, dans une première série de cas, la formule est, à part l'hypoglobulie, à peu près celle d'un sang normal. Pas de lésions des globules rouges. Pas de réaction myéloïde. La valeur globulaire est en général inférieure à la normale. Les globules blancs présentent une diminution de nombre avec mononucléose relative. La diminution de nombre des hémato blasts et la non-rétractilité du caillot sanguin appartiennent à ces cas. Cette formule hématologique ne se rencontre pas seulement à la période terminale de la maladie. On la trouve de bonne heure, alors que le

nombre des globules rouges est relativement élevé (Aubertin).

Dans une observation de Dalton (2^e cas), il s'agit d'une femme de dix-sept ans, d'aspect anémique, présentant de la carie dentaire avec abcès de la mâchoire supérieure. L'urine, pâle, contenait des traces d'albumine. La malade mourut cinq jours après son entrée à l'hôpital. L'examen du sang avait donné : 816.000 globules rouges ; 17 pour 100 d'hémoglobine ; 3.500 leucocytes, dont 80 pour 100 de lymphocytes ; quelques macrocytes et microcytes. Pas de normoblastes ni de poikilocytes. A l'autopsie, on ne trouva pas de fer libre dans le foie.

Dans une deuxième série de cas, la formule hématologique n'est plus aplastique, mais hypoplastique. Ainsi, dans le cas de Blumenthal, il y avait 890.000 globules rouges. 3.400 leucocytes ; pas d'hématies nucléées mais de la poikilocytose. A l'autopsie, la moelle osseuse fut trouvée jaune et la rate présenta de l'atrophie des corpuscules de Malpighi (compte-rendu in *Semaine Médicale* du 26 juillet 1907). Ce cas peut se résumer ainsi : formule du sang hypoplastique, moelle osseuse jaune, pas de signe de destruction globulaire. Il ne s'agit donc pas d'une anémie par hémolyse, mais d'une anémie par anhématopoïèse.

L'interprétation est moins simple pour le cas d'Aubertin. Ce cas présenta bien, d'une part une formule aplastique ; d'autre part, une moelle osseuse jaune. Mais il y avait aussi de la pigmentation ferrugineuse du foie. Ne s'agit-il pas, dès lors, d'une anémie par hémolyse, à forme aplastique ? C'est une interpréta-

tion qu'il est difficile d'admettre, si l'on pense à l'action excito-hématopoiétique de l'hémolyse. Et l'on peut croire que, dans ce cas, l'hémolyse ne s'est produite qu'à un moment où la moelle osseuse, déjà lésée, ne pouvait plus réagir. De même qu'il y a des troubles de l'hématopoièse secondaires dans les anémies par hémolyse, il pourrait se produire des phénomènes hémolytiques secondaires dans les anémies par anhématopoièse. Quoi qu'il en soit, il semble que l'anhématopoièse domine la pathogénie des cas de ce genre.

Le cas de Labbé et Lortat-Jacob, représente une troisième variété. La formule hématologique avait été hypoplastique et la moelle osseuse fut trouvée en réaction. On aurait pu croire à une anémie par hémolyse, mais le foie ne présentait pas ou presque pas de signes de destruction globulaire. Les reins gros, blancs, durs, présentèrent, au microscope, des lésions de néphrite épithéliale. S'agit-il dans ces anémies des néphrites, d'une dilution du sang? C'est une hypothèse que contredit l'examen du sérum sanguin dans un cas récent de Vidal (91 gr. 43 d'albumine. On en est donc réduit à l'hypothèse d'une anhématopoièse relative. Ces cas diffèrent évidemment des premiers que nous avons rappelés.

On pourrait, en somme, grouper les différentes variétés connues d'anémies par anhématopoièse sous les trois schémas anatomiques suivants :

1^o Formule aplastique, signes de destruction globulaire, moelle jaune (cas d'Aubertin).

2^o Formule aplastique ou hypoplastique, pas de signes de destruction globulaire, moelle jaune (cas de

Blumenthal et sans doute cas de Dalton, mais l'état de la moelle osseuse n'y est pas indiqué.)

3° Formule hypoplastique, pas de signes de destruction globulaire, moelle rouge (cas de Labbé et Lortat-Jacob).

Schémas dont voici rapprochés ceux des anémies par hémolyse :

1° Formule hypoplastique, signes de destruction globulaire, moelle jaune (cas de Cade).

2° Formule plastique ou hypoplastique, signes de destruction globulaire, moelle rouge (cas ordinaire).

CONCLUSIONS

I. Aucun caractère anatomique ou clinique ne permet d'isoler l'anémie dite pernicieuse progressive des autres anémies graves.

II. Dans un grand nombre de cas d'anémie grave, on trouve une étiologie.

III. Les anémies graves par troubles nerveux, sans être tout à fait exceptionnelles, sont rares. Leur pathogénie est complexe et variable suivant les cas.

IV. Dans un nombre de cas plus considérable, l'anémie est sous la dépendance de la dénutrition causée par la misère, les troubles digestifs, les hémorragies, la grossesse. Ces causes peuvent être isolées ou réunies.

La dénutrition est une cause directe d'anémie. Elle agit aussi sans doute indirectement en favorisant les processus hémolytiques.

V. Un grand nombre de cas d'anémie grave ne relèvent, pour toute pathogénie, que de processus hémolytiques. Le plus souvent, on peut rapporter ces processus d'hémolyse à une cause connue : infections, bothriocéphale, cancer de l'estomac, intoxication par agents chimiques.

Dans d'autres cas, le processus pathogénique est le même, mais la cause reste inconnue. Ce sont les anémies cryptogénétiques par hémolyse. Leur nombre ne fait que décroître à mesure que les anémies graves sont mieux connues.

VI. Les anémies graves qui relèvent de l'hémolyse comportent secondairement des troubles plus ou moins marqués de l'hématopoïèse (hypoplastie), qui règlent l'évolution de la maladie.

VII. Les troubles de l'hématopoïèse sont seuls en cause à l'origine de quelques cas d'anémie grave dont l'évolution est régulièrement progressive et fatale à brève échéance.

La formule hématologique est alors aplastique ou hypoplastique.

VIII. L'étiologie de ces anémies par anhématopoïèse peut être connue (néphrite) ou soupçonnée (syphilis). Il y a aussi des cas cryptogénétiques.

IX. Il n'y a pas lieu d'opposer la théorie de l'hémolyse toxique à celle de l'anhématopoïèse.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
ROQUE.

Vu :

LE DOYEN,
L. HUGOUNENQ.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 27 décembre 1907.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
P. JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMS. — Anémie pernicieuse progressive et affection maligne de l'estomac (*Med. Rev. N.-Y.*, 1900, LVII, p. 718-719).
- AGASSE-LAFONT. — *L'Anémie pernicieuse protopath.* (thèse Paris, 1906).
- ALESSANDRINI. — Pathogénie de l'anémie par ankyl. (*Policl.* 1905).
- ANDRÉ. — *Sérums hémolytiques dans le traitement des anémies* (thèse, Lyon, 1903).
- ARNETH. — Anémie grave à marche rapide avec état leucémique du sang (*Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, Leipzig, 1901, LXIX, p. 330-362).
- ARULLANI (P.-F.). — An. p. p. da micrococco tetrageno (*Gaz. d. osp. Milano*, 1905, XXVI, p. 885-889).
- AUBERTIN. — *Les Réactions sanguines dans les anémies graves* (thèse, Paris, 1905).
- BARD. — L'Anémie pernicieuse bothriocéphalique (*Semaine médicale*, Paris, 1902, XXII, p. 241-244).
- BARJON et CAVE. — Un Cas d'anémie pernicieuse progressive (*Lyon médical*, 1900, XCIV, p. 541-553).
- BARKER. — Un Cas d'anémie pernicieuse à la suite d'une stélose traumatique de l'intestin grêle (*Lancet London*, 1900, II, p. 164-167).
- BENOIST-JEANNIN. — *Valeur globulaire dans les maladies* (thèse, Lyon, 1887).
- BEZANÇON. — Maladies du sang. Revue critique (*Arch. gén. de méd.*, Paris, 1900, n. s., III, p. 488-510).
- BEZANÇON et LABBÉ. — *Traité d'hématologie.*
- BIERMER. — Tageblatt der 42. Versamml. (*Deutsch. Naturf. u. Aerzte in Dresden*, n° 8, IX^e section, s. 173, 1868).

- BILLINGS. — Anémie pernicieuse protop. (*New-York med. Journal*, 20 mai 1899).
- BLANC. — *Cancer d'estomac à forme anémique* (thèse, Paris, 1901).
- BLANCHARD. — Anémie des mineurs (*Société de biologie*, 28 novembre 1885).
- BLOCH. — Traumatisme et anémie de Biermer (*Folia hæmatol.*, Berlin, 1904, II, p. 271-277).
- BLUMENTHAL. — De l'anémie aplastique (*Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1907, XC, 1-2).
- BOUVERET. — Le Rapport des chlorures urinaires à l'urée dans l'hypersécrétion gastrique et le cancer de l'estomac (*Revue de médecine*, 1891).
- BRET et CADE. — Histologie du foie dans l'anémie pernicieuse progressive protopathique (*Lyon médical*, 5 octobre 1902).
- BRIANÇON. — *Ankylostomiasis* (thèse, Lyon, 1904).
- BRUGNOLA. — Anémie et tétragène (*La Riforma medica*, 1^{er} septembre 1906).
- BUNTING. — Etiologie et pathogénie de l'anémie pernicieuse (*Johns Hopkins Hosp. Bull. Balt.*, 1905, XVI, p. 222-228).
- BUSSENIUS. — Etiologie de l'anémie pernicieuse progressive (*Zeitschr. f. klin. Med.*, Berlin, 1900, XLI, p. 40-49).
- CABOT. — Etude de 110 cas d'anémie pernicieuse (*Am. J. M., Sc. Philad.*, 1900, CXX, p. 139-149).
- CADE. — Anémie pernicieuse avec moelle jaune (*Bull. méd. Paris*, 1903, XVII, p. 647-649 ; *Bull. Soc. méd. des Hôp. de Lyon*, 1903, II, p. 316-322).
- CASKEY. — Agent hémolytique dans le sang d'un malade atteint d'anémie pern. (*New-York Med. Journ.*, 24 novembre 1906. Compte rendu in *Sem. med.*, 30 janvier 1907).
- CHAUFFARD. — Un cas d'anémie pernicieuse aplastique (*Bull. Société méd. des hôpit. de Paris*, 1904, 3^e s., XXI, p. 313-315).
- CHAUFFARD et LÉDERICH. — Anémie pernicieuse : formes curables, formes secondaires, forme ictérique (*Rev. de médecine*, Paris, 1905, XXV, p. 653-669).
- CLIVIO. — Formes graves d'anémie puerpérale (*Gaz. med. Ital.*, 20 avril 1905).
- Anémies parasitaires (*Congrès de médecine de Gênes*, octobre 1905).

- COLLET. — Valeur globulaire dans l'anémie pernicieuse (*V^e Congrès de médecine*, Lille, 1899).
- COURMONT (J.) et ANDRÉ. — Sur un Cas d'anémie pernicieuse à Bothrioc. (*J. de physiol. et de pathol. générales*, Paris 1903, V, p. 353-359).
- COURMONT (J.) et BARJON. — Anémie pernicieuse avec formule hématologique spéciale (*Bull. Soc. méd. des hôp. de Lyon*, 1903, II, p. 528-537).
- CRÉBASSOL. — Anémie pernicieuse d'origine paludéenne (thèse, Montpellier, 1904).
- DALTON. — Deux Cas d'anémie pernicieuse sans signes d'érythrocytolyse associée à de la suppuration des gencives (*Tr. Clin. Soc. Lond.*, 1903-1904, XXXVII, p. 101-109).
- DANA. — Anémie pernicieuse et hérédité (*Med. Rec. N.-Y.*, 1900, LVIII, p. 841-843).
- D'ESPINE et PICOT. — Anémie pernicieuse chez les enfants (*Rev. de méd.*, Paris, 1890, X, p. 859-867).
- DEVIC et ROUX. — Ulcère du duodénum (*Rev. méd.*, 1894).
- DEVIC et TOLOT. — Cancer de l'estomac à forme d'anémie pernicieuse (*Lyon médical*, 6 mars 1904).
- EHRlich. — *Congrès de médecine int. de Berlin*, novembre 1898.
- EINHORN. — Achylie gastrique et anémie pernicieuse (*Arch. f. Verdauungsk.*, Berlin, 1903, IX, p. 147-162).
- ELDER. — Anémie pernicieuse traitée par le sérum antistreptoc. (*Lancet*, 1900-1901).
- ENGEL. — Un Cas d'anémie pernicieuse avec moelle jaune dans les épiphyses (*Zeitschr. f. klin. Med.*, Bd. XL, 1900).
- ENRIQUEZ, CLERC et RATHERY. — Anémie pernicieuse à rémission (*Soc. méd. hôp. Paris*, 20 juillet 1906).
- ERBEN. — Composition chimique du sang dans l'anémie pernicieuse (*Zeitschr. f. klin. Med.*, Berlin, 1900, XL, p. 266-281).
- EWALD. — Calculs biliaires et anémie pernicieuse (*Berl. klin. Woch.*, 1887, XXIV, p. 850-857).
- FABER. — Anémie pernicieuse et sténose de l'intestin grêle (*Berl. klin. Woch.*, 26 juillet 1897).
- FÉDOROFF (Mlle). — L'Anémie bothriocéphalique (thèse, Paris, 1902).
- FINZI. — Pathogénie de l'anémie pernicieuse progressive (*Riforma medica*, 27 et 29 décembre 1902).
- GAY-BONNET. — *Signes du cancer de l'estomac* (thèse, Lyon, 1903).

- GAUDIN. — *Anatomie pathologique et étiologie de l'anémie pernicieuse progressive* (thèse, Lyon, 1897).
- GILBERT et GARNIER. — Hyperhéparchie dans l'anémie pernicieuse (*Soc. de biol.*, 29 juillet 1899, 5 juillet 1902).
- GRAWITZ. — *Cause, traitement de l'anémie pernicieuse progressive* (*Berl. klin. Woch.*, 8 et 15 avril 1898).
- GRILLON. — Thèse, Paris, 1899.
- GUILLON. — *Pathogénie de l'anémie pernicieuse progressive* (thèse, Lyon, 1902-1903).
- HALLIS et DITMAN. — La Théorie de l'origine toxique de l'anémie pernicieuse (*Med. Record*, 2 février 1907, p. 175).
- HAMELIN. — *Anémie urémique* (thèse, Paris, 1904).
- HANOT et LEGRY. — Anémie pernicieuse progressive (*Arch. gén. de méd.*, Paris 1899, L, p. 5-25).
- HAYEM. — Leçons sur les maladies du sang.
— Du sang et de ses altérations anatomiques.
— Formes anémiques du cancer de l'estomac (*Arch. gén. de méd.*, 1904).
- HAYEM et BENSAUDE. — Cancer, opération, longue survie, deux cas (*Gaz. des hôp.*, Paris, 29 mai 1906).
- HUNTER. — Sept Cas d'anémie pernicieuse due probablement à une infection d'origine gastro-intestinale (*Lancet*, 27 janvier, 3 et 10 février 1900).
- HUSSON. — *Anémie grave dans la grossesse* (thèse, Paris, 1895).
- KULLMANN. — Hémolyse par extraits de carcinome (*Berl. klin. Woch.*, 22 février 1904).
- LABBÉ et CHAILLOUX. — Anémie pernicieuse syphilitique (*Soc. méd. des hôp. Paris*, 20 juillet 1906).
- LABBÉ et LORTAT-JACOB. — Anémie pernicieuse progressive ; néphrite chronique, goitre (*Soc. anatom. de Paris*, 3 juillet 1903).
- LABBÉ et SALOMON. — Anémie pernicieuse progressive et néphrite chronique (*Société méd. des hôp. de Paris*, 29 janvier 1904).
- LAVENSON. — Anémie aplastique, ses rapports avec les autres anémies (*Amer. Journ. of the Med. scienc.*, janvier 1907. Compte rendu in *Sem. Med.*, 17 avril 1907).
- LECLERC et CADE. — Un Cas d'anémie pernicieuse progressive (*Lyon médical*, 28 janvier 1903).
- LECLERC, LESIEUR et MOURIQUAND. — Endocardite infectieuse à évolution lente (*Lyon médical*, 23 novembre 1906).

- LÉPINE. — Revue critique sur les anémies progressives (*Rev. mens. de méd. et de chir.*, I, 1877).
- Un Cas d'anémie chronique grave avec paralysie atrophique généralisée (*Rev. de méd.*, Paris, 1887).
- Sur une Variété d'anémie pernicieuse (*Lyon médical*, 13 août 1889).
- MANOUVRIEZ. — Anémie des mineurs (*Acad. de méd.*, 3 mai 1904).
- MARCUS. — Psychoses dans l'anémie pernicieuse (*Neurol. Centralbl. Leipzig.*, 1903, XXII, p. 453-460).
- MEYER. — Anémie pernicieuse guérie par un seul lavage de l'estomac (*Corresp. Blatt*, 1^{re} série, 1889).
- MONOD. — Anémie syphilitique (thèse, Paris, 1899-1900).
- MOUISSET. — Carcinome de l'estomac (*Lyon médical*, 1891).
- MOUISSET et TOLOT. — Hématologie du cancer de l'estomac (*Revue de médecine*, 1902).
- PASTEUR. — Un Cas d'anémie pernicieuse avec sigles anormaux (*Tr. Clin. Soc. London*, 1903-1904).
- PATER et RIVET. — Anémie pernicieuse au cours de la tuberculose (*Tribune méd.*, 22 avril 1905).
- PHILOPOFF. — Anémie pernicieuse progressive infantile (thèse Lausanne, 1904).
- PLICOT. — Anémie pernicieuse des femmes enceintes (thèse, Paris, 1895).
- Presse médicale*, 12 juin 1907. L'infection dans les anémies graves.
- REGNAULT. — Anémie de Biermer et cancer de l'estomac (thèse, Lyon, 1905).
- RIBADEAU-DUMAS. — Anémie dans le saturnisme (*Arch. gén. de méd.*, 1903).
- ROTKY. — Carcinose osseuse simulant l'anémie pernicieuse (*Prag. med. Woch.*, 18 janvier 1906).
- ROUX. — Anémie des mineurs (thèse, Lyon, 1892).
- SABRAZÈS. — Ankylostomiase maligne (*Arch. de méd. expér.*, janvier 1907).
- Semaine médicale*, 19 décembre 1906. — Anémies graves d'origine infectieuse.
- STOCKTON. — Anémie pernicieuse dans ses rapports avec la digestion gastrique (*Compte rendu in Semaine médicale*, 24 août 1904).
- STRAUSS. — Anémie pernicieuse et tube digestif (*Berl. klin. Woch.*, 1902).

- SYLLABA. — Pathogénie de l'anémie pernicieuse (*Arch. gén. de méd.*, 1904, II, p. 2369-2401).
- TALLQVIST. — Recherches toxicologiques sur l'anémie pernicieuse, et notamment sur l'anémie bothriocéphal. (Compte rendu in *Semaine médicale*, 22 mai 1907).
- TIXIER. — Troubles gastro-intestinaux et états anémiques (*Semaine médicale*, 19 juin 1907).
- TOLOT. — Deux Cas d'anémie pernicieuse (*Lyon médical*, 15 juillet 1900).
- Un Cas d'anémie pernicieuse avec spasme de l'œsophage (*Revue de médecine*, 10 février 1906).
 - Un Cas d'anémie intense consécutive à une entérite chronique (*Revue de médecine*, 10 avril 1906).
- VAINDRAKH (Mlle). — Un Cas d'anémie pernicieuse puerpérale (thèse, Montpellier, 1905).
- VAQUEZ. — Les Etats anémiques (*Arch. gén. de méd.*, 1905).
- VAQUEZ et LAUBRY. — Evolution de l'anémie pern. Rémissions. (*Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, Paris, 13 juillet 1906).
- VEYRASSAT. — *Résistance des hématies* (thèse, Lyon, 1902).
- VILLEBRUN. — *Cancer de l'estomac à forme anémique* (thèse, Paris, 1904).
- WIDAL. — Anémie grave chez une brightique azotémique (*Soc. Méd. des Hôp.*, Paris, 13 décembre 1907).
- ZAHN. — Anémie grave et ulcère de l'œsophage (*Revue de méd. de la Suisse romande*, 1882).

